Ueber die Einwirkung von Chlorbenzol auf den tierischen Organismus.

Von

Dr. med. Peter Götzmann.

Philippsburg.
Buchdruckerei von Karl Löb II.
1904.

Ueber die Einwirkung von Chlorbenzol auf den tierischen Organismus.

Inaugural-Dissertation

verfasst und der

hohen medizinischen Fakultät

der

Kgl. Bayer. Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der Doktorwürde

vorgelegt von

Peter Götzmann

approb. Arzt

aus

St. Leon (Baden).

Philippsburg.

Buchdruckerei von Karl Löb II.

1904.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der Universität Würzburg.

Referent:

Herr Professor Dr. Lehmann.

Meinen lieben Eltern

in Dankbarkeit gewidmet.

Eine grössere deutsche chemische Fabrik hat jüngst das Würzburger hygienische Institut ersucht, doch einmal Versuche mit Chlorbenzol anzustellen, welche dartun sollten, in wieweit dasselbe dem tierischen Organismus schädlich sei. Der Direktor dieses Instituts, Herr Professor Dr. K. B. Lehmann, hatte nun die Güte, mir dieses Thema als Aufgabe für meine Dissertation zu stellen; ich will daher in folgender Abhandlung die Resultate meiner Untersuchungen des Näheren besprechen.

Das Einzige, was ich in der Litteratur fand, ist im „Lehrbuch der Toxikologie von Kunkel“, in welchem unter anderem erwähnt wird, dass nach „Binet, revue medic. Suisse romande“ das Chlorbenzol giftiger sei, als das Benzol. Einzelheiten darüber waren nicht zu finden. Ebenso schweigt die Litteratur vollständig über Ortho- und Paradichlorbenzol. Ich musste es mir also verwehren, die etwa aus früher gemachten Versuchen resultierenden Schlüsse auf ihre Richtigkeit zu prüfen, vielmehr musste ich ohne jeden weiteren Anhaltspunkt mit den verschiedenen Chlorbenzolpräparaten meine Experimente anstellen, gleichviel welches Resultat sich ergeben würde. Diese Versuche bewerkstelligte ich nun so, dass ich Dämpfe von 1. Monochlorbenzol, und 2. Ortho- und Paradichlorbenzol im Gemisch zu gleichen

Teilen, dem gesunden tierischen Körper zur Einatmung übergab und an dem subjektiven Verhalten der Tiere einerseits im Verlaufe der nächsten Stunden, andererseits durch von Zeit zu Zeit angestellte objektive Untersuchungen der Tiere und endlich, im Falle tötlichen Ausganges, an Hand der Sektion mir über die Wirkung der giftigen Dämpfe klar zu werden suchte. Als Versuchsobjekte verwand ich ausschliesslich Katzen, da diese gemäss den Erfahrungen des Würzburger hygienischen Instituts in ihrer Empfindlickeit giftigen Gasen gegenüber den Menschen sehr nahe stehen. Der Apparat, mit dem ich arbeitete, ist ja zur Genüge aus einer grossen Anzahl von Arbeiten, die aus dem Würzburger hygienischen Institut hervorgegangen sind, bekannt. Der Vollständigkeit und leichten Übersicht halber will ich jedoch die Einrichtung desselben hier mit kurzen Worten streifen. Das jeweilig zum Versuche dienende Tier befindet sich frei in einem luftdicht verschlossenen, ziemlich geräumigen Behälter, dessen Wandungen zum Zwecke besserer Beobachtung aus Glas bestehen. Durch diesen Behälter wird mittels des Voit'schen Respirationsapparates ein Strom frischer Luft gesaugt, dessen Quantum sich auf 1000—3000 Liter pro Stunde regulieren lässt. Mit diesem Frischluftstrom vermengt sich ein Pressluftstrom, welcher durch einen Kolben streicht, der in einem Wasserbade steht. Ich liess nun auf Anordnung des Herrn Professors Dr. Lehmann, alle 10 Minuten aus einer graduierten Bürette 1, 2, 5 oder 10 oder mehr cbcm der zu untersuchenden Flüssigkeit in den Kolben fliessen, wobei ich Sorge trug, durch Erwärmen des Kolbens, dass alles in einem bestimmten Intervalle Zugeflossene auch in einem bestimmten Intervalle verdampfte. Es liess sich nun sehr leicht umrechnen, wieviel verdampfte und eine einfache Rechnung ergab,

dass wenn pro Stunde 50 gr. Chlorbenzol verdampft und 2000 Liter Luft durchgesaugt waren, ein Gehalt von 25 mgrm. pro Liter vorhanden waren. Durch Vermehren der in der Zeiteinheit zufliessenden Chlorbenzolmenge und Verminderung des Ventilationsstromes konnte ich die Dosierung steigern, durch das umgekehrte Verfahren herabsetzen.

Ich bemerke noch, dass die mikroskopische Untersuchung der Organe von Herrn Assistenzarzt Dr. Treutlein vom IX. Infanterie-Regiment „Wrede“ kommandiert zum hiesigen hygienischen Institut in liebenswürdigster Weise ausgeführt wurden.

I. Versuche mit Monochlorbenzol ($C_6 H_5 Cl$.)

Versuch I. (14. XII. 03. Vorm).

Gehalt: 1,1 mgr. pro Liter Luft.
Versuchsdauer: 6 Stunden.
Gewicht des Tieres: 1930 gr.
Versuchstier: Junges, zartes, gesundes Tier.

I. Stunde: Tier läuft ängstlich im Käfig hin und her.

II.—IV. Stunde: Das Tier beruhigt sich wieder, schaut intelligent umher, und zeigt keinerlei Symptome von Vergiftung.

V. u. VI. Stunde: Die Atmung wird frequenter.

Als das Tier nach sechs Stunden dem Käfig entnommen wurde, bietet es im Vergleich zu seinem anfänglichen Verhalten keinerlei Veränderungen.

Versuch II. (14. XII. 03. Vorm).

Gehalt: 3,34 mgr. pro Liter Luft.
Versuchsdauer: 7 Stunden.
Versuchstier: Gesundes, junges, munteres Tier.
Gewicht: 2660 gr.

Symptome:

I. u. II. Stunde: Keine Veränderung.

III. Stunde: Das Tier wird traurig, senkt den Kopf und bietet Zeichen von grosser Müdigkeit. Dieser Zustand hält an bis zum Schlusse des Versuchs.

IV.—VII. Stunde: Abgesehen von der wachsenden Frequenz der Atmung, ändert sich am Verhalten des Tieres nichts.

Versuch III. (15. XII. 03. Vorm).

Gehalt: 5,56 mgr. pro Liter Luft.

Versuchsdauer: 6 Stunden.

Versuchstier: Älteres, ziemlich traurig dreinschauendes Tier.

Gewicht: 2800 gr.

Symptome:

Nach der ersten halben Stunde beginnt das Tier stark zu lecken, schaut ängstlich umher und niest häufig. Nach einer Stunde werden schwache Fluchtversuche unternommen. Die Atmung wird frequenter (38 pr. Min). Mach einer weiteren Stunde erneute heftige Fluchtversuche. Die Atmung wird frequenter (42 pr. Min). und oberflächlicher, jedoch bleibt sie regelmässig. Im Verlaufe der nächsten halben Stunde wird das Tier wieder ruhig, schaut jedoch traurig drein und schliesst daher die Augen halb. Nach drei Stunden, von Anfang des Versuchs gerechnet, tritt leichte Salivation ein, öfteres Niesen und häufiges, jedoch nur oberflächliches Wackeln bes Kopfes. Am Ende der fünften Stunde wird der Gang des Tieres leicht schwankend und schwerfällig. Die Pupillen sind über das Mass erweitert bei normaler Reaktion. Gegen Ende des Versuchs fällt das Tier bald auf die eine, bald auf die andere Seite, erholt sich aber bald wieder, und macht angestreugt

jedoch sehr unsicher Fluchtversuche. Die Atmung ist dabei etwas unregelmässig, die Frequenz steigt auf 48 in der Minute. Das Tier schüttelt sich als wenn es föstelte. Die Pupillen sind über die Norm erweitert bei träger Reaktion. Wie schon bei den ersten zwei Versuchen, ist auch bei diesem eine Änderung in der Temperatur trotz mehrfach angestellter Untersuchungen nicht festzustellen. Dem Käfig entnommen, erholt sich das Tier sehr schnell.

Versuch IV. (16. XII. 03. Vorm).

Gehalt: 11,12 mgr. pro Liter Luft.
Versuchsdauer: 7 Stunden.
Versuchstier Nr. 13: Sehr kräftiges. lebhaftes, junges, wildes Tier.
Gewicht: 4240 gr.

Symptome:

Nach den ersten 10 Minuten beginnt das Tier stark zu lecken und zu niesen und läuft ängstlich im Käfig hin und her. Gegen Ende der ersten Stunde bietet es das Bild grosser Müdigkeit, die Atmungsfrequenz steigt auf 48, die Augenlider werden krampfhaft geschlossen, und es besteht ein leichtes fibrilläres Orbiculariszucken. Das Tier sitzt unter leichten Wackeln auf den Hinterpfoten und macht einen teilnahmslosen Eindruck. Nach einer weiteren halben Stunde tritt heftiges Niesen und Gähnen ein, das Tier schüttelt sich oft und heftig und fühlt sich anscheinend sehr unbehaglich. Es wird von heftigen immer sehr kurz dauernden Zuckungen befallen. Der Mund bleibt in halber Öffnung krampfhaft stehen. Die Atmung wird tiefer und unregelmässiger. Die Pupille ist erweitert bei ziemlich träger Reaktion; Öfters heftiges Schütteln und häufiger Lidschlag. Leichtes Zittern des ganzen Körpers. Die nächste Stunde

ändert an dem Bilde nichts wesentlich. Nach Verlauf einer weiteren halben Stunde wird der Gang schwankend, die blitzartigen Zuckungen werden intensiver und häufiger; dabei leckt das Tier beständig, hat heftige Salivationen und Tränenträufeln und wischt sich so stark den Mund, dass es leicht blutet. Gegen Ende der dritten Stunde angedeudetes Cheyne-Stokes'sches Atmen. Das Tier kann sich kaum auf den Beinen halten, wackelt hin und her wie ein Betrunkener und fällt endlich machtlos auf den Bauch, aus welcher Lage es sich in der nächsten Stunde nicht zu bringen vermag. Die fünfte Stunde bringt insofern eine Änderung mit sich, als das Tier sich unerwartet plötzlich wieder erhebt, kurze Zeit taumelnd an den Wandungen des Käfigs sich herschiebt, jedoch bald wieder wenn auch unter heftigem subjektivem Widerstande zu Boden fällt, wo es einige Zeit unter mässig starken Muskelzuckungen liegen bleibt. Dieselben nehmen zu und dauern bis zum Ende des Versuchs. Die Temperatur betrug zu dieser Zeit 37,2°. Das Tier hatte sich am nächsten Morgen gut erholt.

Versuch V. (19. XII. 03. Vorm).

Gehalt: 13,20 mgr. pro Liter Luft.
Versuchsdauer: 7¼ Stunden.
Versuchstier Nr. II.: Grosses, gesundes, kräftiges Tier.
Gewicht: 3020 gr.

Symptome:

Nach 10 Minuten heftiges Lecken und Gähnen, nach weiteren 5 Minuten Fluchtversuche unter leichtem Taumeln. Nach ¾ Stunden vermag das Tier sich nicht mehr auf den Beinen zu halten, fällt bald auf die eine, bald auf die andere Seite. Pupillen maximal erweitert bei mässiger prompter Reaktion. Besonders mit den

Vorderpfoten macht das Tier lebhafte Greifbewegungen. Der Gesichtsausdruck ist ängstlich. Häufiger Lidschlag. In der nächsten Stunde entstehen heftige Zuckungen des ganzen Körpers, das Tier taumelt, fällt hin und vermag sich nicht mehr zu erheben. Es bleibt dann unter Zuckungen einzelner Muskeln und Muskelgruppen und tonischen und klonischen Krämpfen der Extremitäten liegen. Die Pupillen sind maximal erweitert und reagieren träge. Der Mund ist krampfhaft geöffnet. Respiration sehr beschleunigt (60 pr. Min). An diesem Befunde ändert sich im Verlaufe der drei nächsten Stunden nichts wesentlich. Das Tier ist vollständig reaktionslos gegenüber äusseren Insulten. Der Atemtypus ist ausgesprochen Cheyne-Stokes'scher Natur. Dieses Bild bleibt bestehen bis gegen Schluss des Versuchs, wo sich noch folgende wesentliche Veränderungen einstellen. Die tonischen und klonischen Zuckungen nehmen an Heftigkeit zu. Die Pupillen reagieren nicht mehr. Als das Tier nach $7^{1}/_{4}$ Stunden dem Käfig entnommen wurde, wurden unter dem Einflusse der zugeführten frischen Luft die Muskelzuckungen noch stärker die Atemzüge noch frequenter und tiefer, der anfänglich fast erloschene Cornealreflex kehrte bald wieder. Die Hauptreflexe waren gesteigert, die Extremitäten halb spastisch. Auch auf die stärksten Insulte keine Reaktion. Die Pupillen waren ungleich.

Während der ganzen Dauer des Versuchs wurde das Tier stündlich dem Käfig für möglichst kurze Zeit entnommen, um an der Hand rektaler Messungen die Temperaturveränderungen zu bestimmen. Es zeigt sich hierbei:

I. u. II. Stunde: Keine Temperaturabnahme.
III. „ 35,6° Celsius
IV. „ 35,0° „

V.	Stunde:	34,8°	„
VI.	„	33,2°	„
VII.	„	32,5°	„

Folgenden Morgen war die Temperatur wieder auf 37,2° gestiegen. Das Tier sieht sehr verkatert aus, nimmt keine Nahrung zu sich.

Versuch VI. (20. XI. 03. Vorm).

Gehalt: 17,68 mgr. pro Liter Luft.
Versuchsdauer: 7 Stunden.
Versuchstier: Nr. 13 (von Versuch IV).

Symptome:

Nach einer viertel Stunde schwache, schwankende Fluchtversuche, die so eine Minute währen. Nach Verlauf einer halben Stunde fällt das Tier um, und bleibt unter heftigen tonischen und klonischen Zuckungen ganz teilnahmslos liegen. Pupillen ad maximum erweitert. Stierer Blick. Frequente Atmung. (70) Nystagmus rotatorius. Fibrilläre Zuckungen der Zunge und des musc. orbicularis. Kontraktionen der Gesäss- und Brustmuskulatur; unter diesen Erscheinungen verharrt das Versuchstier bis zum Schlusse.

Temperaturmessungen:

I.	Stunde:	35,8°	Celsius
II.	„	34,0°	„
III.	„	32,0°	„
IV.	„	31,8°	„
V.	„	31,3°	„
VI.	„	29,8°	„
VII.	„	28,4°	„
VIII.	„	27,0°	„

Gleichzeitig bemerkte der Beschauer, dass die Atmung entsprechend der Temperaturabnahme sank. Das Tier wurde in heissen, 40° Cels. messenden Sand eingepackt,

wodurch nach Verlauf einer Stunde die Temperatur wieder auf 31,0° stieg. Nächsten Morgens 10 Uhr betrug sie wieder 24,0°. Pupillen waren sehr eng, reaktionslos; Cornealreflex war nicht auszulösen. Atmung betrug 22. Das Tier war völlig regungslos. Jetzt wurde in einstündigen Zwischenräumen Bestimmungen von Temperatur, Atmung und Puls gemacht, wie folgt:

I.	Std.:	Temparatur	24,0°	Cels.	Atm.	22	pr.	Min.	Puls	60
II.	„	„	23,4°	„	„	19	„	„	„	54
III.	„	„	23,0°	„	„	20	„	„	„	54
IV.	„	„	22,5°	„	„	18	„	„	„	54
V.	„	„	21,5°	„	„	20	„	„	„	54
VI.	„	„	20,3°	„	„	—	„	„	„	—

Eine Stunde vor dem exitus starke Hämoptoe.

Die Sektion ergab:

Herz: nihil.

Leber: starke Stauung.

Darm: stark hyperämisch.

Gehirn: anämisch.

Gefässe der Pia: hyperämisch.

Lunge: kleine, lobuläre Herdchen von Kirschkerngrösse im Stadium der roten Hepatisation.

Niere: hochgradige Verfettung, besonders der tubuli contorti und recti.

Für stattgehabte Hämoptoe, die Herr Prof. Lehmann selbst in ihrem Verlauf beobachtete, ergab sich kein sicherer Anhaltspunkt.

Versuch VII. (22. XI. 03. Vorm).

Gehalt: 23,05 mgr. pro Liter Luft.
Versuchsdauer: $5^3/_4$ Stunden.
Versuchstier: Älteres, gesundes Tier.
Gewicht: 1910 gr.

Symptome:

Sofort tritt heftige Salivation, Unruhe, Gähnen und starkes Lecken ein. Fluchtversuche. Nach 5 Minuten Abnahme der Unruhe und Salivation, Zittern an beiden Ohren. Nach 10 Minuten äusserst lebhafte Fluchtversuche, Steigerung der Salivation. Das Tier schüttelt sich öfters heftig. Nach 20 Minuten wird der Gang sehr unsicher. Das Tier vermag sich nur schwer aufrecht zu halten. Die Resparation steigt auf 60. Pupillen sind erweitert bei normaler Reaktion. Nach Verlauf einer Stunde seit Anfang des Versuchs fällt das Tier häufig um und bleibt einige Miuuten unter tonischen und klonischen Zuckungen der Extremitäten, fibrillären Zuckungen der Zunge, heftigem Orbiculariskrampf, blitzartig einsetzenden Kontrakturen der Gesäss- und Brustmuskulatur völlig teilnahmslos liegen. Nach einer weiteren Stunde hat sich das Bild wesentlich nicht verändert. Zu Anfang der vierten Stunde treten heftiges und krampfhaftes Öffnen und Schliessen des Mundes ein, die Zunge ist etwas vorgefallen. Respiration typisch Cheyne-Stokes'scher Natur. Corneal- und Pupillarreflexe erloschen. Das Tier reagiert auf nichts. Die nächste Stunde zuckt das Tier nicht mehr anhaltend, das Tier liegt wie in tiefer Narkose da. Der Mund ist halb geöffnet, die Zunge nach rechts abgewichen, Mundschleimhaut sehr blass. So bleibt das Tier bis zum Ende des Versuchs, abgesehen davon, dass die Atmungsfrequenz bedeutend stieg. Nach Entfernung des Tieres aus dem Käfig nahmen die Muskelzuckungen wieder zu, die Atmung wurde fliegend und war nicht mehr zu zählen. Nach einer halben Stunde klägliches Schreien, Hautreflexe erhöht; der anfänglich erloschene Cornealreflex kehrte nach einer Stunde wieder. Wider Erwarten hatte sich das Tier tags darauf wieder erholt, sieht

jedoch noch sehr traurig drein und verweigert jegliche Nahrung. Nach zwei weiteren Tagen war das Tier wieder in normalem Zustande.

Versuch VIII. (12. XII. 03 Vorm.)
Maximalversuch.

Gehalt: 36,98 mgr. pro. Liter Luft.
Versuchsdauer: 2 Stunden.
Versuchstier: Junges, munteres Tier.
Gewicht: 2389 gr.

Symptome:

Sofort heftige Salviation. In den ersten 3 Minuten starke Unruhe und äusserst lebhafte Fluchtversuche, wobei der ganze Körper heftig geschüttelt wird. Nach 10 Minuten beginnt der Gang schon taumelnd zu werden. Das Tier zittert am ganzen Körper, die Pupillen sind mässig erweitert, reagieren noch ziemlich prompt; heftiger Orbiculariskrampf. Nach Verlauf von 20 Minuten fällt das Tier um und bleibt unter allgemeinen Muskelzuckungen, tonischen und klonischen Zuckungen der Extremitäten auf der Seite liegen. Der Mund ist halb geöffnet, die Atmung erfolgt stossweise und ihre Frequenz ist erhöht (48 pro Min).

Nach 30 Minuten liegt das Tier völlig reaktionslos da und scheint in tiefer Narkose zu sein. Die Augen sind fest geschlossen, der Mund halbweit geöffnet; fibrilläre Zuckungen der Zunge sind deutlich wahrzunehmen. Gegen Ende der ersten Stunde haben die Zuckungen sowohl an Intensität, als auch an Häufigkeit nachgelassen; das Tier liegt von kleinen Zuckungen der verschiedensten Muskeln und Muskelgruppen des Körpers abgesehen, ziemlich ruhig da. Dann werden wieder ab und zu kurzdauernde tonische und klonische Krämpfe der Extremitäten wahrgenommen, die Atmung wird ober-

flächlich, die Pupillen sind ad maximum erweitert und reaktionslos. In diesem Zustande verharrt das Tier bis zum Ende des Versuchs. Währenddessen wird die Atmung immer oberflächlicher und unregelmässiger, und die Cornealreflexe erlöschen schliesslich gänz. Die Temperatur fiel bis auf 31° herab. Der Tod tritt 2 Stunden nach Schluss des Versuchs ein. Die Sektion ergab nichts Besonderes nur:

Makroskopisch war im linken Oberlappen ein Haselnussgrosser blutiger Herd von derber Konsistenz zu fühlen.

Mikroskopisch zeigte sich, dass im Centrum vollständiger Kernschwund; homogene Masse; keine Alveolarsepten; starke Desquamation der Alveolerepithelien; die Alveolen sind mit Leucyten und Fibrinigerinsel angefüllt (Desquamative Pneumonie). Die Nierenepithelien teils mehr, teils minder verfettet.

Hiermit sind die Versuche über Monochlorbenzol beendigt, und sollen in Folgendem die Resultate derselben noch einmal kurz zusammengestellt werden:

Concentration	Gesamtdauer	Gewicht grm.	Symptome während des Versuchs.	Schicksal des Tieres Sektionsbefund.
I. 1,1	6 Stunden	1930	Bald ausgeprägte Unruhe, unstätes Hin- und Herlaufen. Nach Ablauf von drei Stunden Beruhigung, intelligentes Umherschauen, keinerlei Zeichen von Vergiftung. Zu Ende des Versuchs wird die Atmung frequenter.	Erholen im Freien sofort.
II. 3,34	7 Stunden	2260	Erst keine Veränderung, dann Traurigkeit, Müdigkeit und wachsende Frequenz der Atmung.	Erholen im Freien sofort.

Concentration	Gesamtdauer	Gewicht grm.	Symptome während und nach dem Versuch.	Schicksal des Tieres. Sektionsbefund.
III. 5,56	6 Stunden	2800	Bald Ängstlichkeit, Lecken, Niesen. Dann Fluchtversuche. Frequente Atmung (38. pro. Min). Heftigere Fluchtversuche. Zunahme der Atmungsfrequenz (42). Atmung oberflächlich, jedoch regelmässig Augen halb geschlossen. Salivation leicht. Niesen nimmt zu. Der Kopf wackelt. Gang unsicher. Pupillen erweitert, reagieren gut. Tier fällt gegen Schluss. Angestrengte Fluchtversuche. Atmung steigt (48) Schüttelfrost. Temperaturänderung keine.	Erholung im Freien schnell.
IV. 11,12	7 Stunden	4240	Nach 10 Minuten Lecken, Niesen, Ängstlichkeit. Bald Müdigkeit. Atmung steigt. (48). Augen krampfhaft geschlossen. Orbicularisznucken. Wackeln, Gähnen, Schütteln überhaupt: Unbehaglichkeit. Mund halb offen. Atmung tief, unregelmässig. Pupillen weit, Reaktion träge. Häufiger Lidschlag. Salivation, Tränenträufeln. Cheyne-Stokes'sches Atmen. Tier fällt und bleibt liegen. Muskelzuckungen. Temperatur 37,2° Cels.	Erholung im Freien bis zum nächsten Morgen.
V. 13,20	$7^1/_4$ Stunden	3020	Nach 10 Minuten heftiges Lecken und Gähnen. Nach 5 Min. Fluchtversuche unter leichtem Taumeln. Nach $^3/_4$ Stnnden Hinfallen. Pupillen sehr weit, reagieren. Häufiger Lidschlag. Heftige Zuckungen. Allgemeine Muskelzuckungen, tonische und klonische Krämpfe der Extremitäten. Respiration sehr beschleunigt. (60) (Cheyne-Stoke). Pupillenre agieren dann nicht mehr. Dem Käfig entnommen kehren Cornealreflexe zurück. Pupillen sind ungleich. Auf Insulte keine Reaktion. Narkose. Temperatur fällt von Anfang des Versuchs bis gegen Schluss von 35,6° auf 32,5°.	Erholung, wenn auch schwer, andern Tags.

Concentration	Gesamtdauer	Gewicht grm.	Symptome während und nach dem Versuch.	Schicksal des Tieres. Sektionsbefund.
VI. 17,68	7 Stunden	4240	Nach 1/4 Stunde Fluchtversuche. Nach 1/2 Stunde Hinfallen. Tonische, klonische Zuckungen. Stierer Blick, frequente Atmung (70). Nystagmus. Zungenzucken. Muskelkontraktionen Temperatur sinkt in 7 Stunden von 35,8° auf 27,0°. Atmung nimmt ebenfalls entsprechend ab. Künstliche Erzeugung der Temperatur von 31,0°. Anderen Tags wieder 24,0°. Pupillen dann eng, reaktionslos. Reflexe erloschen. Temperatur sinkt in 6 Stunden von 24,0° auf 20,3°. Hämoptoe, eine Stunde später Exitus.	Gehirn: anämisch, Herz: nihil, Lunge: kleine lobuläre Herdchen, kirschkerngross, Leber: starke Stauung, Gefässe der Pia: hyperämisch, Niere: hochgradig verfettet, Darm: hyperämisch
VII. 23,05	5 3/4 Stunden	1910	Sofort Salivation und sonstige bekannte Symptome. Nach 20 Minuten Respiration 60. Pupillen weit, reagieren. Nach einer Stunde häufiges Hinfallen. Die bekannten Zuckungen und Krämpfe, Muskelkontraktion. Zunge fällt vor. Cheyne-Stokes. Reflexe erloschen. Reaktion gleich 0. Atmungsfrequenz steigt. Temperatur wurde nicht beobachtet.	Erholen im Freien bis zum nächsten Morgen.
VIII. 36,98	2 Stunden	2380	Anfangssymptome wie sonst. Nach 20 Minuten Hinfallen. Atmung stossweise Frequenz 48. Bald völlige Reaktionslosigeit wie in Narkose. Zuckungen und Krämpfe, namentlich der Extremitäten. Atmung oberflächlich. Pupillen sehr weit. Alle Reflexe erloschen. Nach 2 Stunden Exitus.	Linker Oberlappen kleiner blutiger Herd. Mikroskopisch ist Desquamativ Pneumonie mit centraler Einschmelzung.

II. Versuche mit Gemisch von Ortho- und Paradichlorbenzol.

Versuch I. (11. XII. 03. Vorm).

Gehalt: 1,43 mgr. pro Liter Luft.
Versuchsdauer: 7 Stunden.
Versuchstier: Junges, munteres Tier.
Gewicht: 2410 gr.

Symptome:

In den ersten zwei Stunden bietet das Tier keinerlei Symptome. Anfangs der dritten Stunde beginnt geringfügige Salivation und Tränenträufeln. Im Übrigen sitzt das Tier ruhig mit normaler Atmung und geschlossenen Augen da. Gegen Ende der dritten Stunde wird das Tier traurig, senkt müde den Kopf und leckt viel. Dieser Zustand währt bis ans Ende des Versuchs. Dem Käfig entnommen, bietet das Tier durchaus das Bild einer normalen Katze.

Versuch II. (14. XII. 03. Vorm).

Gehalt: 2,63 mgr. pro Liter Luft.
Versuchsdauer: 7 Stunden.
Versuchstier: Junges, munteres Tier.
Gewicht: 2030 gr.

Symptome:

In der ersten Stunde keine nennenswerte Sondererscheinungen. Zu Beginn der zweiten Stunde leichte Salivation und häufiger Lidschlag. Ende der zweiten Stunde häufiges Niesen und Schütteln des Kopfes. Darauf beginnt die Salivation zuzunehmen. In der dritten Stunde sitzt das Tier traurig, mit gesenktem Kopfe und geschlossenen Augen apathisch da, wogegen es zu Ende des Versuchs unruhig wird und leichte Fluchtversuche

macht. Atmung und Pupillen bleiben in der Norm. Dem Käfig entnommen erholt es sich rasch wieder und sucht sofort nach Nahrung.

Versuch III. (9. XII. 03. Vorm).

Gehalt: 3,9 mgr pro Liter Luft.

Versuchsdauer: $7^1/_2$ Stunden.

Versuchstier: grosses, junges, munteres Tier.

Gewicht: 2220 gr.

Symptome:

Schon nach Schluss der ersten viertel Stunde beginnt das Tier stark zu lecken und öfters den Kopf zu schütteln. Nach weiteren 15 Minuten beginnt leichte Salivation. Die Atemzüge werden tiefer und langsamer (15 pr. Min.) Zu Ende der ersten Stunde und auch noch im ersten Viertel der zweiten gähnt und niest das Tier viel; die linke Hinterpfote scheint paretisch zu sein. Im Verlauf der nächsten Stunde wird das Tier wieder ruhiger und hat die Augen wie im Schlafe geschlossen. Zu Beginn der dritten Stunde macht es Fluchtversuche, wobei der Gang schon etwas unsicher ist. Die Salivation beginnt von neuem und wird sehr stark. Die Pupillen sind erweitert bei träger Reaktion. Die Atmungsfrequenz beträgt jetzt 60. Das Tier fühlt sich sehr unbehaglich. Nach einer weiteren Stunde erneute heftige Fluchtversuche, wobei es sich nur schwer auf den Beinen zu halten vermag und bald auf die eine, bald auf die andere Seite fällt, um sich sofort wieder zu erheben. Es scheint jetzt riesig schwach geworden zu sein. Jetzt tritt sehr häufiger Liedschlag ein und kurze krampfhafte Zuckungen der Kopfmuskulatur insbesondere des orbicularis. Die Pupillen sind erweitert und reagieren träge. Als das Tier über 6 Stunden dem Käfig entnommen wird, werden die Zuckungen sofort stärker und die Atmung sehr frequent. Die Temperatur

fiel auf 35,0 . Der Puls betrug 202. Schon nach einer halben Stunde macht es Gehversuche, taumelt aber sehr stark. Die Zuckungen lassen dann nach. Auch die Pupillenreaction beginnt nach $1^1/_2$ Stunden wieder lebhafter zu werden.

Am andern Morgen hatte sich das Tier wieder ziemlich gut erholt.

Versuch IV. (10. XII. 03).

Gehalt: 5,85 mgr. pro Liter Luft.

Versuchsdauer: $6^1/_2$ Stunden.

Versuchstier: (Katze Nr. VII). Älteres, sehr mageres und nicht lebhaftes Tier.

Gewicht: 1900 gr.

Symptome:

Gegen Ende der ersten halben Stunde wird das Tier unruhig und macht schwache Fluchtversuche, leckt viel und schüttelt häufig den Kopf. Dieser Zustand verschlimmert sich allmählich und nach einer Stunde treten starke Salivation, Tränenträufeln und häufiges Niesen hinzu. Die Atmung wird unregelmässig und frequenter (48). Im Verlaufe der zweiten Stunde werden die Unruhe und die Fluchtversuche heftiger, und gegen Ende der zweiten Stunde ist der Gang schon ziemlich unsicher geworden. Der ganze Körper wird zeitweise von kurzdauernden leichten Zuckungen befallen.

Mitte der dritten Stunde fällt das Tier bei seinen Fluchtversuchen auf die Seite oder sinkt in die Knie, ist aber immer wieder imstande, sich zu erheben.

Jedoch nach einer weiteren Stunde ist es hierzu nicht mehr fähig, sondern bleibt unter mässigem Zucken des ganzen Körpers, tonischen und klonischen Zuckungen der Extremitäten, insbesondere der hinteren, liegen. Die Atmung ist unregelmässig und sehr frequent ge-

worden (70.) Die Pupillen sind ad maximum dilatiert und reagieren träge. An diesem Zustande ändert sich bis zum Schlusse des Versuches nichts wesentliches.

Die Temperatur betrug 35,0°, Puls 160. Alle Reflexe sind erhöht. Die Extremitäten sind leicht spastisch. Das Tier reagiert auf äusseren Insult ziemlich entsprechend. Im Grossen und Ganzen benimmt es sich wie halb narkotisiert. Am anderen Morgen war das Tier tot.

Die Sektion ergab:

Das Herz war stark kontrahiert.

Die Trachea und Lungen waren sehr anämisch.

Die Leber und Nieren machten makroskopisch den Eindruck der Verfettung, was auch mikroskopisch bestätigt wurde.

Der Magen war stark gebläht und

Die Harnblase strotzend gefüllt.

Im übrigen ergab die Sektion keine nennenswerte pathologische Veränderungen.

Versuch V. (16. XII. 03. Vorm).

Gehalt: 9,73 mgr. pro Liter Luft.

Versuchsdauer: 7 Stunden.

Versuchstier: (Katze Nr. 14.) Junges, sehr lebhaftes Tier.

Gewicht: 3480 gr.

Symptome:

Nach 10 Minuten Salivation, Niesen und Atmungsbeschleunigung (42 pro. Min). Nach weiteren 10 Minuten lebhafte Fluchtversuche, die ca. 5 Minuten andauern. Das Tier setzt sich dann wieder hin, nimmt einen traurigen Gesichtsausdruck an und senkt den Kopf, wie wenn es sich grämte über seine Gefangenschaft. Bald tritt Müdigkeit ein, die Augen schliessen sich zur Hälfte

und das Tier bleibt regungslos sitzen. In diesem Zustande verbringt es die erste Stunde.

Zu Beginn der zweiten Stunde wird die Atmung frequenter (60 pro Min.) unregelmässiger und oberflächlicher die Salivation wird sehr stark. Die Mundschleimhaut blasst ab. Gegen Ende der zweiten Stunde hat das Tier Mühe, sich auf den Beinen zu halten, es sinkt in die Knie und schwankt bei Gehversuchen gleich einem Betrunkenen dahin, dabei gähnt es häufig und sucht sich durch Lecken die Lippen zu benetzen.

Nach Ablauf von 3 Stunden bietet das Tier ein geradezu klägliches Bild, die Augen sind halb geöffnet, man bemerkt angedeuteten strapismus divergens, die Pupillen sind erweitert, der Mund wird bald krampfhaft geschlossen, bald wieder geöffnet. Das Orbicularisznucken, sowohl in einzelnen Bündeln als in toto sehr lebhaft, auch Nystagmus rotatorius wird zeitweise beobachtet Tremor über den ganzen Körper hin. Besonders sind es die Extremitäten, welche bald von schwächeren bald von heftigeren Zuckungen befallen werden. So bleibt das Tier auf dem Bauche liegen bis zur vierten Stunde, zu deren Anfang es sich zu wälzen beginnt und endlich unter allgemeinen heftigen Convulsionen auf der linken Seite bis zum Schlusse des Versuchs liegen bleibt. Der Puls beträgt jetzt 180. Die Temperatur, die zum Schlusse des Versuchs 36,2° betrug, betrug nach einer Stunde der Erholung wieder 37,3°.

An die frische Luft gebracht, nehmen die Zuckungen anfänglich zu, schwanden aber im Verlaufe einer Stunde bis auf ein Minimum. Das Tier hatte sich anderen Tags wieder leidlich erholt.

Versuch VI. (12. XII. 03. Vorm).

Gehalt: 15,25 mgr. pro Liter Luft

Versuchsdauer: 7 Stunden.

Versuchstier: Älteres nicht allzu lebhaftes Tier.
Gewicht: 2130 gr.

Symptome:

Schon nach 10 Minuten treten grosse Unruhe auf, das Tier macht Fluchtversuche, bekommt dann im weiterem Verlaufe starke Salivation und Tränenträufeln. Nach einer halben Stunde ist der Gang sehr schwankend. Gegen Ende der ersten Stunde fällt es auf die rechte Seite und bleibt über eine Stunde unter allgemeinen Convulsionen, tonischen und klonischen Krämpfen der Extremitäten, fibrillären Zuckungen der Zunge, heftigen Kontraktionen der Kopf und- Gesässmuskulatur bei sehr beschleunigter Atmung (70 pro. Min) liegen.

Zu Beginn der dritten Stunde lassen die Zuckungen und Krämpfe nach, die Frequenz der Atmung wird geringer — das Tier liegt in Narkose — und bleibt so, abgesehen von zeitweise auftretenden kleinen Convulsionen ruhig bis zum Schlusse des Versuchs liegen.

Bei der Herausnahme aus dem Käfig betrug die Temperatur 36,1° der Puls 170. Die Pupille war ad maximum dilatiert, ohne jede Reaktion. Die Cornealreflexe waren äusserst schwer auszulösen.

Jedoch schon nach 10 Minuten kehrte das Bewusstsein zurück, nach einer halben Stunde versuchte das Tier schon wieder zu gehen, was ihm aber erst im Verlaufe der nächsten Stunde gelang. Auch der Cornealreflex war schon nach einer halben Stunde wieder innerhalb der Norm.

Das Tier hatte sich am anderen Morgen wieder leidlich erholt.

Hiermit schliessen die Versuche über Ortho- und Paradichlorbenzol, auch sie sollen in Folgendem kurz übersichtlich zusammengefasst werden.

Concentration	Gesamtdauer	Gewicht grm.	Symptome während und nach dem Versuch.	Schicksal des Tieres. Sektionsbefund.
I. 1,43	7 Stunden	2410	Geringe Salivation, Tränenträufeln. Augen geschlossen. Atmung normal. Traurigkeit; Lecken mit der Zunge.	Erholen im Freien.
II. 2,63	7 Stunden	2030	Salivation und häufiger Lidschlag. Später häufiges Niesen und Kopfschütteln. Zu Ende des Versuchs Unruhe und leichte Fluchtversuche. Sonst alles normal.	Erholen im Freien.
III. 3,9	$7^1/_2$ Stunden	2220	Bald starkes Lecken. häufiges Kopfschütteln Salivation Respiration verlangsamt (15). Später häufiges Gähnen und Niesen. Bei Beginn der dritten Stunde Fluchtversuche Unruhiger Gang. Pupillen weit, reagieren schwach. Respiration (60). Hinfallen Muskelcontractionen namentlich am Kopfe. Dem Käfig entnommen werden die Zuckungen stärker, Atmung frequenter Temperatur 35,0° Puls 202.	Allmähliches Erholen im Freien.
IV. 5,85	$6^1/_2$ Stunden	1900	Unruhe, schwache Fluchtversuche, Lecken, Schütteln. Nach einer halben Stunde Salivation, Tränenträufeln unregelmässige und frequente (48) Atmung. Ende der zweiten Stunde unsicherer Gang. Kurzes, leichtes Zucken. Sofort, Anfang der dritten Stunde fällt das Tier auf die Seite, erholt sich aber wieder. Ende der vierten Stunde bleibt es liegen. Heftiges Zucken, tonische und klonische Krämpfe. Atmung unregelmässig und frequent (70). Pupillen weit dilatiert. Reaktion träge. Temperatur 35,0°. Puls 160. Alle Reflexe sind erhöht. Keine Narkose. —	Exitus am folgenden Tage. Cor: contrahiert, Trachea, Pulmones: anämisch, Leber, Nieren: verfettet. Magen: gebläht, Harnblase: gefüllt.

Concentration	Gesamtdauer	Gewicht grm.	Symptome während und nach dem Versuch.	Schicksal des Tieres. Sektionsbefund.
V. 9,73	7 Stunden	3480	Bald Salivation, Niesen und Atmungsbeschleunigung (42). Lebafte Fluchtversuche. Traurigkeit. Müdigkeit. II. Stunde Atmung (60) unregelmässig und oberflächlich. Salivation stark. Ende der dritten Stunde klägliches Bild. Augen halb geöffnet. Strabismus divergens. Pupillen weit Mund krampfhaft geschlossen. Nystagmus rotatorius. Tremor am ganzen Körper. Anfang der vierten Stunde Wälzen. Endlich bleibt das Tier liegen unter heftigen Convulsionen. Puls 180. Temperatur beträgt 36,2°.	Baldiges Erholen im Freien.
VI. 15,25	7 Stunden	2130	Sofort grosse Unruhe und Fluchtversuche. Salivation stark, ebenso Tränenträufeln. Gang bald schwankend. Ende der ersten Stunde Hinfallen. Bleibt unter allgemeinen Muskelzuckungen liegen. Tonische und klonische Krämpfe der Extremitäten, Zungenzucken, Muskelkontraktionen. Atmung 70. Beginn der dritten Stunde das Bild der Narkose, da Zuckungen und Krämpfe nachlassen. So bis zum Schluss. Temperatur 36,1°. Puls 170.	Langsames Erholen bis zum nächsten Morgen. im Freien

Zusammenfassung.

Fasse ich nun die Versuche mit Monochlorbenzol zu einem Gesamtbild zusammen, so ergiebt sich:

Ohne ernstere Symptome einer Vergiftung werden Dosen von 1,1—3,34 mgr. pro Liter Luft stundenlang ertragen, während solche von 5,56 mgr. schon sehr deutliche Wirkungen entfalten. Wir sehen nach sechsstündiger Versuchsdauer, dass sich das Tier nicht mehr auf den Beinen halten kann; eine starke Wirkung auf das Centralnervensystem ist unverkennbar.

Bei Erhöhung der Dosis auf 11,12 macht sich auch eine Wirkung auf die Atmungscentren deutlich geltend (Cheyne-Stokes Atmen).

Die Körpertemperatur sinkt in 6—7 Stunden von 38,0° auf 37,2°.

Bei 13,20 mgr. treten schon nach $^3/_4$ stündiger Dauer tonische und klonische Krämpfe ein; das Allgemeinbefinden ist sehr gestört, nach $7^1/_4$ stündiger Versuchsdauer ist eine Abnahme der Körpertemperatur von nahezu 7° festzustellen. Um dieselbe Zeit kann auch von dem Eintreten einer Narkose gesprochen werden.

Steigt der Gehalt auf 17,68 mgr., so stirbt das Versuchstier nach 8 Stunden. Der exitus ist die Folge einer zweistündigen Versuchsdauer bei einer Concentration von 36,98.

Nicht unerwähnt will ich lassen, dass die Sektion eine ausreichende Aufklärung über die Todesursache nicht gegeben hat; auch für die bei Versuch VI. erfolgte Hämoptoe konnte nichts sicheres nachgewiesen werden.

Vergleichen wir hierzu die Resultate der Untersuchungen von einem Gemisch von Ortho- und Paradichlorbenzol, so sind sie im grossen und ganzen dieselben.

Von einer Narkose können wir bei einer Concentration von 13,25 nach sechstündiger Dauer und nach vorausgegangenen schweren Vergiftungserscheinungen sprechen.

Da bei einer Concentration von über 16 mgr. Condensationen am Innern des Behälters eintreten, war es untunlich, die Concentration zu erhöhen. Um zu sehen, ob das feste, bei Zimmertemperatur kaum flüchtige Paradichlorbenzol in Pulverform von der Haut aus resorbiert, irgend welche toxische Erscheinungen hervorbringt, — wie dies von Herrn Professor Dr. Lehmann mit Herrn Dr. Zieger für Nitrochlorbenzol in so auffallender Weise nachgewiesen werden konnte. — habe ich eine ältere kräftige Katze mit 5 gr. eingepudert, den Körper mit Ausnahme des Kopfes in Tüchern eingeschlagen und das Tier in eine Kiste gesteckt, so dass nur der Kopf frei war. Trotz 8 stündiger Versuchszeit bot das Tier keinerlei Vergiftungssymptome.

Des Vergleiches wegen wurden auch Benzin und Benzol flüchtig in den Bereich meiner Untersuchung gezogen.

Während Benzin bei 7 stündiger Versuchszeit in der Concentration von 15 mgr. pro Liter Luft keinerlei Wirkung ausübte, brachte Benzol in derselben Quantität einen Symptomencoplex hervor, wie er ungefähr dem Versuche III. (Concentration 5,56) mit Monochlorbenzol entspricht.

Ich habe die Angabe des Herrn Professors Kunkel in seinem Lehrbuch der Toxicologie, dass nach Binet Chlorbenzol giftiger sei als Benzol, bestätigt gefunden.

Ebenso stehen meine Benzin- und Benzolresultate in sehr guter Übereinstimmung mit den von Dr. Weissenburg im hiesigen Institute abgeschlossenen Untersuchungen.

Dass die von mir untersuchten Benzolpräparate als Narkotica nicht in Betracht kommen können, ergibt sich aus den Experimenten zur Evidenz; denn der Eintritt der Narkose erfolgt erst dann, wenn schon schwere allgemeine Vergiftungssymptome vorausgegangen waren.

Auch als Antipyretica sind sie vollständig auszuschliessen, da die Dosen, welche eine Temperaturhersbsetzung zur Folge haben, zu gross sind, als dass sie nicht vergiftend bezw. direkt tötlich auf den tierischen Organismus wirkten.

Beide Präparate haben auch gemeinschaftlich, dass sie die oberen Luftwege Mund und Augenschleimhaut reizen, dass sie die motorischen und sensiblen Centren erst nach einem langen und heftigen Excitationsstadium lähmen.

Die Herzschwäche geht mit der Atmungsschwäche parallel; der Tod dürfte analog dem Tetrachlorkohlenstoff bei Chlorbenzol eine indirekte Folge der Lähmung der Centralorgane sein.

Die progressive Abnahme der Körperwärme, die ich in meinen Versuchen in so exquisiter Weise dartun konnte, möchte man auf den ersten Blick vielleicht auf die Lähmung beziehen; jedoch ist zu bedenken, dass eine Lähmung der Extremitäten eine derartige Abkühlung (in Versuch VI. mit Chlorbenzol um 18 Grad) kaum hervor bringen dürfte.

Das starke Darniederliegen des Stoffwechsels, das wir bei den Tieren wohl annehmen dürfen, die veränderte Herz- und Atmungstätigkeit bilden jedenfalls den Hauptfaktor der Abkühlung; ich verhehle mir dabei

nicht, dass, um eine genaue Ansicht zu gewinnen, weitere Versuche und auch Literaturstudien notwendig wären, die Herr Professor Lehmann einem älteren Praktikanten zu übertragen gedenkt.

Die über den ganzen Körper sich erstreckenden leichten Zuckungen, die das Tier als lebhaft frierend erscheinen lassen, darf ich wohl ungezwungen als Bestrebung des Organismus deuten, die gesunkene Temperatur durch vermehrte Muskeltätigkeit zu ersetzen; es wäre hierbei auch noch zu überlegen, inwieweit vielleicht durch Gefässerweiterung die vermehrte Wärmeabgabe von Wert ist. Die Temperaturverhältnisse chloroformierter und curarisierter Tiere, worüber reichlich Material die Literatur bietet, hätten hierbei vergleichende Berücksichtigung zu finden.

Die in einem Sektionsbefund angegebene bald stärkere, bald geringfügigere Verfettung der Nierenepithelien sind wahrscheinlich nicht auf die Vergiftung zu beziehen, sind sie doch nach Erfahrungen des Herrn Professors Dr. Lehmann auch bei gesunden Katzen teils mehr teils minder verfettet.

Die pneumonische Lungenveränderung darf ich dagegen wohl mit Sicherheit auf die Wirkung des Giftes beziehen.

Zum Schlusse liegt mir noch die angenehme Pflicht ob, Herrn Professor Dr. Lehmann für gütige Überlassung des Themas und ihm, sowie seinen Herren Assistenten Dr. Lang und Dr. Treutlein für die Unterstützung bei Ausführung der Arbeit auch an dieser Stelle meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

Lebenslauf des Verfassers.

Ich, Peter Anton Götzmann, badischer Staatsangehörigkeit, bin geboren am 29. Januar 1873 zu St. Leon bei Heidelberg als Sohn des Landwirts Andreas Götzmann I. Nach Besuch der Volksschule, der Gymnasien zu Freiburg, Bruchsal und Pforzheim, erwarb ich mir im Juli 1897 das Zeugnis der Reife in Pforzheim und bezog October 97 die Universität zu München als Mediziner, wo ich zwei Semester blieb. Dann zog ich 1898 nach Heidelberg, wo ich bis zu meinem fünften Semester blieb, alsdann war ich 1 Semester in Rostock, 1 Semester in Leipzig, und zum Schlusse wieder drei Semester in Heidelberg, wo ich mich in meinem 10. Semester zum Approbationsexamen meldete, welches ich im Sommer 1903 beendete.

Vorstehende Dissertation habe ich unter der Leitung des Herrn Prof. Dr. K. B. Lehmann verfasst.